

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE EMULSÕES CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO GLICÓLICO E HIDROQUINONA

Fernanda Balbinot¹, Eduardo João Agnes²

Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina

Neste estudo, foram realizados testes de pré-formulação, seguindo diretrizes da Anvisa, para identificar a emulsão-base - entre a aniônica e a não-iônica - que garante maior estabilidade físico-química para uma formulação com ácido glicólico 5% e hidroquinona 2%, em conjunto.

In this study, pre-formulation tests were performed along the Anvisa guidelines, in order to identify the base emulsion - between the anionic and non-ionic - which ensures greater physical and chemical stability in a formulation with 5% glycolic acid and 2% hydroquinone altogether.

En este estudio, se realizaron pruebas de pre-formulación, siguiendo las directrices de la Anvisa, para identificar a la emulsión base - entre la aniónica y no iónica - que asegura una mayor estabilidad física y química en una formulación con ácido glicólico al 5% e hidroquinona al 2% juntos.

INTRODUÇÃO

Uma emulsão é um sistema de duas fases preparado pela combinação de dois líquidos imiscíveis, um hidrófilo e outro lipófilo, um dos quais disperso através do outro na forma de pequenas gotas.¹ A mistura íntima dos dois líquidos para a produção da emulsão, no entanto, é termodinamicamente desfavorável² e torna-se possível apenas com a adição de um terceiro componente à mistura: o tensoativo.³

Os tensoativos sintéticos, que são os mais utilizados, são moléculas anfifílicas altamente efetivas em reduzir a tensão interfacial entre óleo e água e diminuir a energia necessária para manter disperso um líquido no outro, possibilitando a emulsificação e estabilização da formulação.^{1,2} Os tensoativos sintéticos disponíveis no mercado classificam-se, de acordo seu tipo iônico, em aniônicos, não-iônicos, catiônicos e anfóteros, assumindo

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense

² Professor do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense

importância, dentre esses, os tensoativos aniônicos e os não-iônicos¹. Os primeiros, representados pelos sabões e compostos sulfonados e sulfatados, são incompatíveis com ácidos e cátions polivalentes, mas tornam-se mais efetivos quando usados em conjunto com um tensoativo não-iônico.² Apesar do baixo custo, seu uso está limitado para formulações de aplicação externa devido a sua toxicidade.² Já os tensoativos não-iônicos - representados pelos ésteres de glicol e de glicerol, ésteres de sorbitano, polissorbatos, ésteres de alcoóis graxos, ésteres de ácidos graxos e poliglicóis^{1,2} - constituem o grupo mais importante porque tem baixa toxicidade, menores problemas de compatibilidade com outros materiais e são menos sensíveis à mudança de pH e adição de eletrólitos.²

Com esses tensoativos, na Farmácia Magistral, é possível preparar emulsões que servirão como base para a posterior incorporação de fármacos. Uma emulsão base aniônica poderá ser fabricada a partir da mundialmente conhecida cera Lanette N[®] (álcool cetoestearílico e cetil estearil sulfato de sódio), enquanto pode-se fabricar uma emulsão base não-iônica pela utilização da base tipo Polawax[®] (álcool cetoestearílico e monoestearato de sorbitano polioxietileno 20 O.E.). Para a manutenção da estabilidade da formulação, é importante que a característica iônica do fármaco adicionado seja compatível com a dos tensoativos empregados na fabricação da emulsão base⁴.

De fato, o ponto crítico de uma emulsão é a sua estabilidade². Para ser considerados estáveis, os produtos devem manter, durante a sua vida útil e em determinada embalagem, as mesmas características e propriedades que possuíam no momento em que se finalizou sua produção.⁵ A estabilidade das emulsões pode ser avaliada por uma série de testes: os testes de pré-formulação, usados para triagem de emulsões mais estáveis; os testes de vida útil, para estabelecer o prazo de validade das emulsões; e os testes de comportamento na fase de comercialização, para verificar a manutenção da estabilidade.⁴ Os parâmetros observados incluem a viscosidade, as características organolépticas, a manutenção do pH, a homogeneidade e a integridade dos princípios ativos.^{6,2}

É na dermatologia que as emulsões tem um dos seus maiores campos de aplicação, substituindo progressivamente as antigas pomadas com excipientes mais gordurosos.³ Dentre os tratamentos passíveis de ser feitos com o uso de emulsões, estão aqueles relacionados às hiperpigmentações - distúrbios na produção de melanina que causam manchas escuras na pele.⁷ As preparações dermatológicas com capacidade de clarear a pele e reverter esses danos envolvem aquelas que apresentam hidroquinona e ácido glicólico ou, ainda, a associação desses ativos. Usada individualmente, a hidroquinona (C₆H₆O₂), de nome químico 1,4 benzenodiol,⁸ figura como despigmentante de ação

imediate por inibir a tirosinase e, de forma mais lenta, causar modificações nas membranas das organelas dos melanócitos, acelerando a degradação dos melanossomas.⁹ Sua concentração em cremes varia de 2 a 10%, sendo a molécula instável, facilmente oxidada e, pelo caráter aniônico, incompatível com bases não-iônicas em concentrações superiores a 3%.¹⁰ Já o ácido glicólico (C₂H₄O₃), de nome químico ácido hidroxietanóico, é um composto não-iônico constituinte do grupo dos alfa-hidroxiácidos.¹¹ Em concentrações de 5 a 15% diminui a força de coesão dos corneócitos, e, de 50 a 70% promove a epidermólise total, a separação dos queratinócitos e a neo-formação de colágeno e de fibras elásticas.^{11,12}

A associação de hidroquinona e ácido glicólico, em uma mesma emulsão, promove resultados melhores, oriundos da combinação dos efeitos individuais de cada fármaco. Contudo, essa associação é dificultada porque hidroquinona e ácido glicólico deveriam ser veiculados, respectivamente, em emulsão base aniônica e emulsão base não-iônica. Diante do exposto, realizamos este estudo com o objetivo de identificar, através dos ensaios de pré-formulação, qual das duas emulsões base garante maior estabilidade físico-química em uma formulação com ácido glicólico e hidroquinona em associação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparação da emulsão base aniônica

TABELA 1. Fórmula da emulsão aniônica

COMPONENTES	QUANTIDADE (%)
Fase aquosa	
Sorbitol	10
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,05
EDTA dissódico	0,2
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,1
Água q.s.p.	q.s.p. 100,00
Fase oleosa	
Lanette N	20
Cetiol V	10

Fonte: Zanin *et al.*, 2001.

Técnica de produção:

Foram aquecidas, separadamente, a fase oleosa e a fase aquosa à temperatura aproximada de 70°C. Sob agitação, foi adicionada a fase aquosa à fase oleosa com posterior resfriamento. O pH foi ajustado para 5,5 - 6,5.

Preparação da emulsão base não-iônica

TABELA 2. Fórmula de emulsão não-iônica

COMPONENTES	QUANTIDADE (%)
Fase aquosa	
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,1
Propilenoglicol	5
Água q.s.p.	q.s.p. 100,00
Fase oleosa	
Polawax	12
Vaselina sólida	2
Imidazolidiniluréia	0,2

Fonte: Zanin *et al.*, 2001.

Técnica de produção:

Foram aquecidas, separadamente, a fase oleosa a 80°C e a fase aquosa a 85°C. Sob agitação, a fase aquosa foi adicionada à fase oleosa. Mantendo a temperatura, a mistura foi agitada por 10 minutos e, depois, resfriada. O pH foi ajustado para 5,5 a 6,5.

Preparo das emulsões para realização dos testes

Emulsão 1: Emulsão base-aniônica;

Emulsão 2: Emulsão base não-iônica;

Emulsão 3: Emulsão de hidroquinona 2% + ácido glicólico 5% em base aniônica;

Emulsão 4: Emulsão de hidroquinona 2% + ácido glicólico 5% em base não-iônica;

Emulsão 5: Emulsão de hidroquinona 2% em base não-iônica;

Emulsão 6: Emulsão de ácido glicólico 5% em base não-iônica;

Técnica de produção:

As emulsões 1 e 2 são as próprias emulsões-base anteriormente produzidas. As emulsões 3, 4, 5 e 6 foram preparadas a partir da adição da hidroquinona 2% e/ou ácido glicólico 5% à base aniônica ou à base não-iônica. Antes da adição, porém, cada princípio ativo foi tratado da seguinte forma:

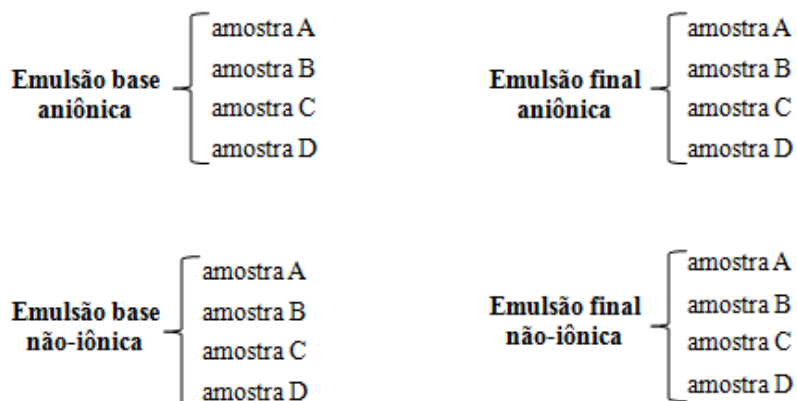
- Hidroquinona: Foi pesada, triturada, dissolvida em álcool e adicionada à emulsão base.
- Ácido glicólico: Foi pesado e adicionado à emulsão base.

Armazenamento das emulsões:

Até o momento de realização dos testes, as emulsões foram armazenadas em temperatura ambiente e protegidas da luz.

Tratamento das emulsões base e das emulsões com princípios ativos associados

As emulsões 1, 2, 3 e 4 foram divididas – cada qual - em quatro amostras:



As amostras foram, então, submetidas a condições diferentes de temperatura:

Amostra A: Mantida em geladeira a $5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante quinze dias.

Amostra B: Mantida em estufa a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante quinze dias.

Amostra C: Submetida a ciclos de 24 horas a $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, e 24 horas a $-5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante doze dias.

Amostra D: Mantida em temperatura ambiente, durante quinze dias.

Tratamento das emulsões com princípios ativos isolados

As emulsões 5 e 6 foram mantidas em temperatura ambiente e submetidas somente ao teste de centrifugação, 48 horas após sua fabricação.

Ensaio para avaliação da estabilidade das emulsões

Os ensaios de estabilidade foram realizados 48 horas após a formulação das emulsões, uma semana após a submissão às condições-teste e duas semanas após a submissão. Foram seguidas as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos¹³, observando-se os ensaios preliminares, e através da Farmacopéia Americana.¹⁴

Centrifugação

Amostras de 5g foram centrifugadas a 3.000 rpm, durante 30 minutos.

Avaliação de pH:

Foi verificado o pH de cada amostra em solução aquosa 10% p/v, em água previamente neutralizada.

Viscosidade:

A viscosidade foi avaliada através do Viscosímetro de Brookfield. As medidas foram feitas com velocidades de rotação progressivamente mais altas (6, 12, 30, 60 e 100 rpm) e, em seguida, com velocidades progressivamente mais baixas (100, 60, 30, 12 e 6 rpm) adotando-se como valor de viscosidade aquele verificado após 30 segundos de permanência na velocidade em questão.

Doseamento:

a) Doseamento da hidroquinona: Inicialmente, foram dissolvidos 100 mg de hidroquinona em um balão volumétrico de 100 mL usando metanol (1000 µg/mL). A partir deste processo, foi confeccionada uma curva de calibração nas seguintes concentrações: 4, 8, 12, 16, 20, 24 e 28 µg/mL, as quais foram submetidas à leitura no comprimento de onda de 293 nm usando metanol como branco. Em paralelo, foi transferida uma porção do creme precisamente pesado (0,50 g), equivalente a 10 mg de hidroquinona, para um béquer de 100 mL. O creme foi triturado com 50 mL de metanol e o líquido filtrado a vácuo usando o papel de filtro dobrado, previamente lavado com metanol em um balão volumétrico de 100 mL. Depois de completado o volume, foram pipetados 5 mL desta solução para um balão de 50mL, onde foi adicionado metanol até completar o volume (10 µg/mL). A leitura das absorbâncias foi realizada no comprimento de onda de 293 nm usando metanol como branco.¹⁴

b) *Doseamento do ácido glicólico*: Pesou-se uma quantidade de amostra que contenha cerca de 0,06 g de ácido glicólico livre e adicionou-se 40 ml de água destilada. Titula-se com hidróxido de sódio 0,1N até o ponto de equivalência determinado automaticamente pelo potenciômetro. O cálculo para determinar a concentração (p/p) de ácido glicólico na amostra é feito pela multiplicação do volume, em dL, de hidróxido de sódio gasto na titulação por 76,05 e, em seguida, dividindo este valor pela massa da amostra, em gramas.¹⁵

3.4.5 Avaliação de características organolépticas:

Foram avaliados: cor, homogeneidade, opacidade e brilho de cada amostra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

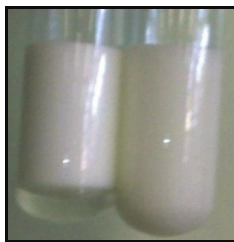
Centrifugação

Amostras de emulsões base e de emulsões com princípios ativos associados

Na primeira centrifugação, realizada 48 horas após a fabricação das emulsões, todas as amostras permaneceram homogêneas, exceto a emulsão final não-iônica (ácido glicólico 5% + hidroquinona 2% em base não-iônica) que, conforme a FIGURA 1, apresentou separação de fases. Esse fenômeno, em emulsões O/A como as testadas, pode indicar instabilidade por coalescência – quando gotículas se unem na formação de gotículas maiores e provocam separação irreversível das fases – ou por cremeação – quando as gotículas da fase oleosa acumulam-se reversivelmente na superfície da emulsão¹⁷. De acordo com Lachman *et al.*¹⁷, mesmo que ocorra cremeação em uma emulsão, ela pode continuar a ser aceitável do ponto de vista farmacêutico ou cosmético, desde que passível de ser reconstituída por agitação moderada. No entanto, descartam-se essas emulsões porque a separação de fases torna o produto pouco estético e distante do padrão de qualidade estimado pelo consumidor.

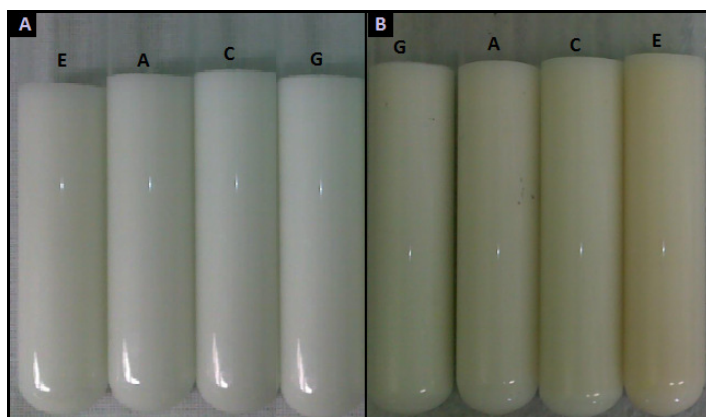
Dessa forma, a emulsão final em base não-iônica foi excluída de todos os testes posteriores. Consequentemente, o mesmo tratamento foi dado à emulsão base não-iônica, uma vez que conviria somente como padrão de comparação com a emulsão final descartada.

FIGURA 1. Emulsão final não-iônica e emulsão base não-iônica, respectivamente, 48 horas depois de sua fabricação após o teste de centrifugação.



Nos demais testes de centrifugação - realizados apenas com a emulsão final aniônica e a emulsão base aniônica - todas as amostras permaneceram homogêneas, tanto na primeira quanto na segunda semana de testes (FIGURA 2), independente da temperatura à que foram submetidas. Evidencia-se, portanto, a estabilidade física dessas emulsões.

FIGURA 2. A) Amostras de emulsão base após duas semanas de permanência, respectivamente, na estufa (E), em temperatura ambiente (A) em ciclo alternado de temperatura (C) e na geladeira (G); B) Amostras de emulsão final após duas semanas de permanência, respectivamente, na geladeira (G), em temperatura ambiente (A), em ciclo alternado de temperatura (C) e na estufa (E).



Amostras com princípios ativos isolados

Ambas as emulsões (base não-iônica + ácido glicólico 5%; base não-iônica + hidroquinona 2%) apresentaram-se homogêneas. De fato, o ácido glicólico é compatível com bases não-iônicas, uma vez que, como os demais alfa-hidroxiácidos, apresenta caráter não-iônico.¹¹ A hidroquinona, por sua vez, é uma molécula aniônica sabidamente incompatível com bases não-iônicas quando presente na formulação em concentração superior a 3%.¹⁰ Portanto, os resultados obtidos neste teste sugerem que: a) a hidroquinona

em concentração de 2% pode ser veiculada em base não-iônica; b) a sedimentação da emulsão 4 (ácido glicólico 5% + hidroquinona 2% em base não-iônica) foi provocada pela associação entre os dois princípios ativos, e não por hidroquinona ou ácido glicólico, separadamente.

Avaliação do pH

TABELA 3. Valores de pH das amostras da emulsão base aniônica e da emulsão final aniônica (ácido glicólico 5% + hidroquinona 2% em base aniônica).

	pH					
	Primeiro dia		Após uma semana		Após duas semanas	
	Base	E. final	Base	E. final	Base	E. final
Geladeira	6,5	3,3	6,5	2,5	5,5	2,0
Ambiente	6,5	3,3	6,5	2,5	5,5	2,0
Estufa	6,5	3,3	6,5	2,0	5,5	1,5
Ciclo	6,5	3,3	6,5	2,5	5,5	2,0

O pH da emulsão final mostrou-se, desde o início, inferior ao da emulsão base, provavelmente devido à presença do ácido glicólico. Com o passar do tempo, o pH de todas as amostras diminuiu, sobretudo o da amostra da estufa, conforme a TABELA 3. Possivelmente, a diminuição nos valores de pH seja consequência de um processo de degradação dos compostos graxos constituintes da fase oleosa da emulsão.¹⁸

Valores de pH muito baixos, como os encontrados nas amostras de emulsão final, são favoráveis à permeação cutânea do ácido glicólico. Isso acontece porque a pele humana possui uma barreira - o estrato córneo – que, além de impedir a penetração de moléculas grandes (peso molecular acima de 800), é eficaz contra a absorção de eletrólitos, tornando praticamente impossível a penetração dos sais e favorecendo a penetração de moléculas não-dissociadas.²¹ O ácido glicólico, por possuir pKa 3,83, apresenta maior quantidade de moléculas não-dissociadas quanto menor o pH da formulação. Estima-se que, em pH inferior a 2,0, a concentração de ácido glicólico capaz de permear a pele aproxima-se do valor inicial utilizado na formulação¹¹.

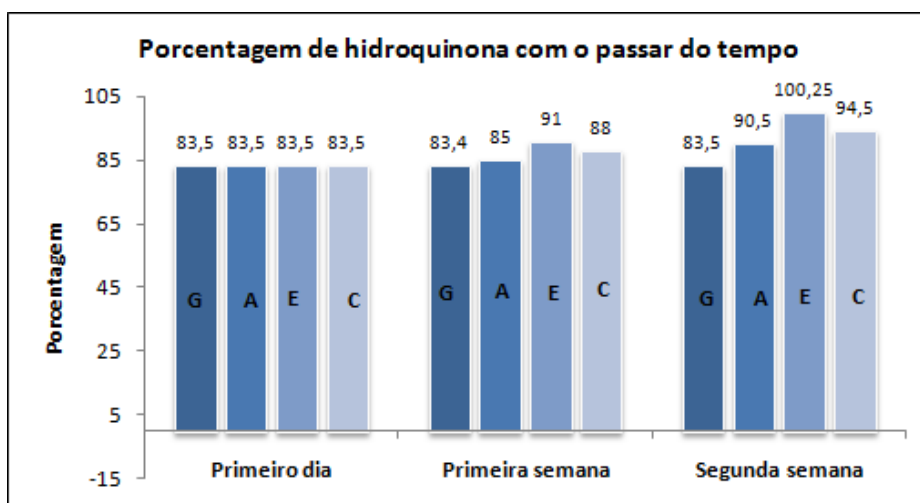
Por outro lado, o limite de pH ideal para a hidroquinona é de 3,0 a 4,2¹⁴; portanto, após uma semana de sua fabricação, todas as amostras de emulsão final já se mostravam inadequadas à veiculação da hidroquinona. Além disso, os valores de pH encontrados nas

emulsões finais são demasiadamente baixos para aplicação na pele.¹⁹ Desta forma, verifica-se a necessidade de tamponar as formulações de forma a garantir que seu pH permaneça em uma faixa mais aproximada do pH da superfície da pele (4,2 a 5,6).¹¹

Doseamento dos princípios ativos

Segundo as especificações da USP¹⁴, o creme de hidroquinona deve conter não menos do que 94,0% e não mais do que 106,0% da quantidade de fármaco indicada no rótulo.¹⁴ As emulsões testadas, já nas primeiras 48 horas depois de sua formulação, encontravam-se fora do limite estabelecido. Com o passar do tempo, a amostra da geladeira permaneceu estável, enquanto todas as outras amostras apresentaram valores maiores de absorbância, conforme o GRÁFICO 1.

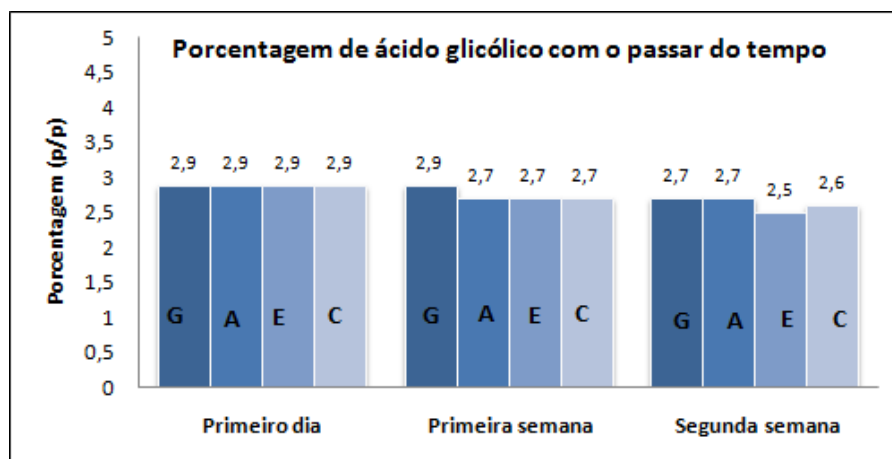
GRÁFICO 1. Porcentagem de hidroquinona verificada nas amostras 48 horas após sua fabricação (momento em que foram submetidos às condições-teste); e após uma semana e duas semanas de permanência na geladeira (G); em temperatura ambiente (A); na estufa (E) e em ciclo alternado de temperatura (C).



Esse comportamento também foi observado por Vasconcelos²⁰ em um interessante estudo que comparou os espectros de absorção no ultravioleta de um padrão de hidroquinona de uma amostra mantida em temperaturas baixas (2 a 8°C) e outra amostra mantida 18 dias sob stress oxidativo a 40°C. O autor atribuiu o aumento na absorbância à presença de compostos com grupos cromóforos provenientes da degradação oxidativa da hidroquinona. Nesse mesmo estudo, concluiu-se que o método da USP, embora capaz de dosear quantitativamente a hidroquinona, não consegue distingui-la dos seus metabólitos.²⁰ Desta

forma, para avaliar a degradação da hidroquinona, utilizaremos os resultados obtidos na avaliação da cor, complementarmente.

GRÁFICO 2. Concentração de ácido glicólico verificada nas amostras 48 horas após sua fabricação (momento em que foram submetidos às condições-teste); e após uma semana e duas semanas de permanência na geladeira (G); em temperatura ambiente (A); na estufa (E) e em ciclo alternado de temperatura (C).



A concentração de ácido glicólico teve pequena diminuição com o passar do tempo, sobretudo na estufa, provavelmente devido à aceleração da degradação promovida pelo calor. O ácido glicólico é bastante estável e, em soluções aquosas e temperatura ambiente, chega a permanecer completamente estável por até 30 dias.²²

Viscosidade

A medida da viscosidade de cada amostra conforme velocidade de cisalhamento aplicada gerou os seguintes reogramas:

FIGURA 3. Reogramas (A) da emulsão base e (B) da emulsão final, 48 horas após sua fabricação.

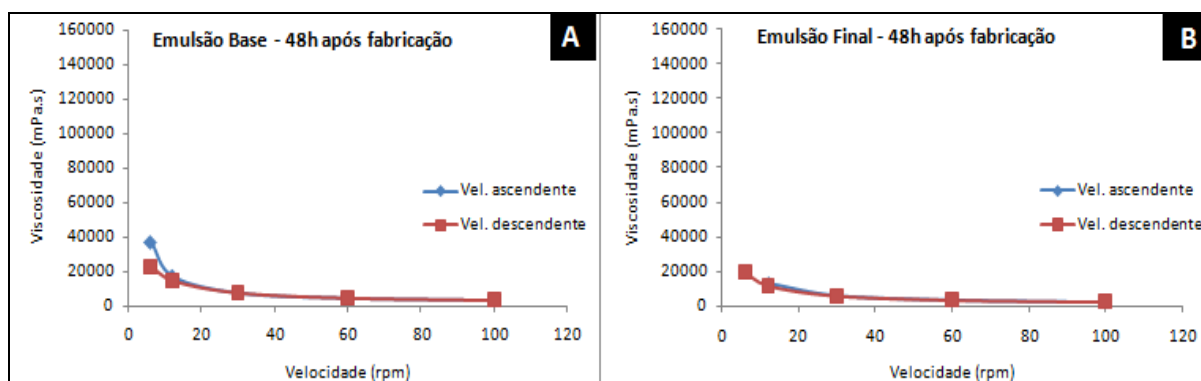


FIGURA 4. Reogramas das amostras de emulsão base após uma semana de submissão a diferentes condições de temperatura, à esquerda; e após duas semanas de submissão, à direita.

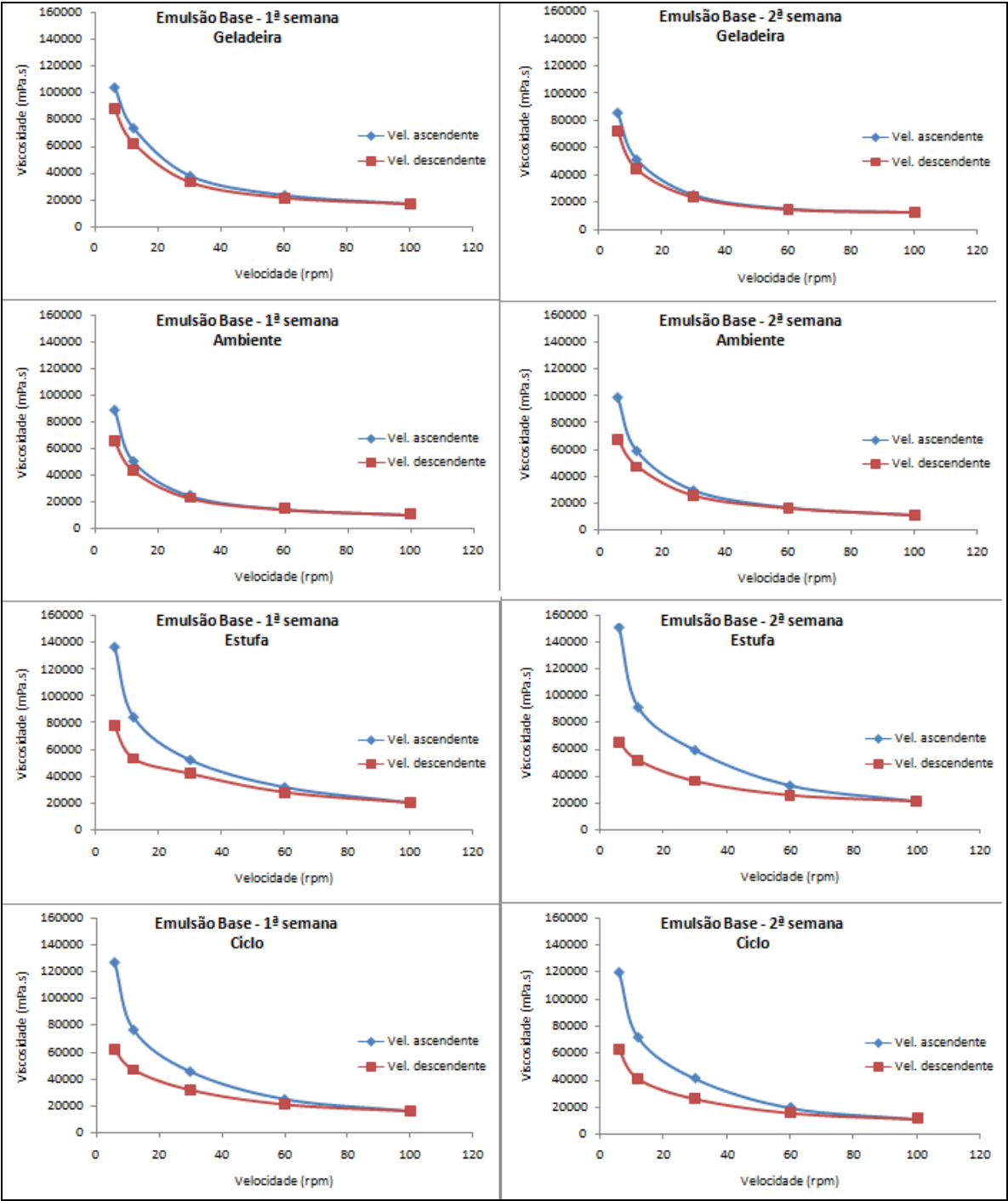
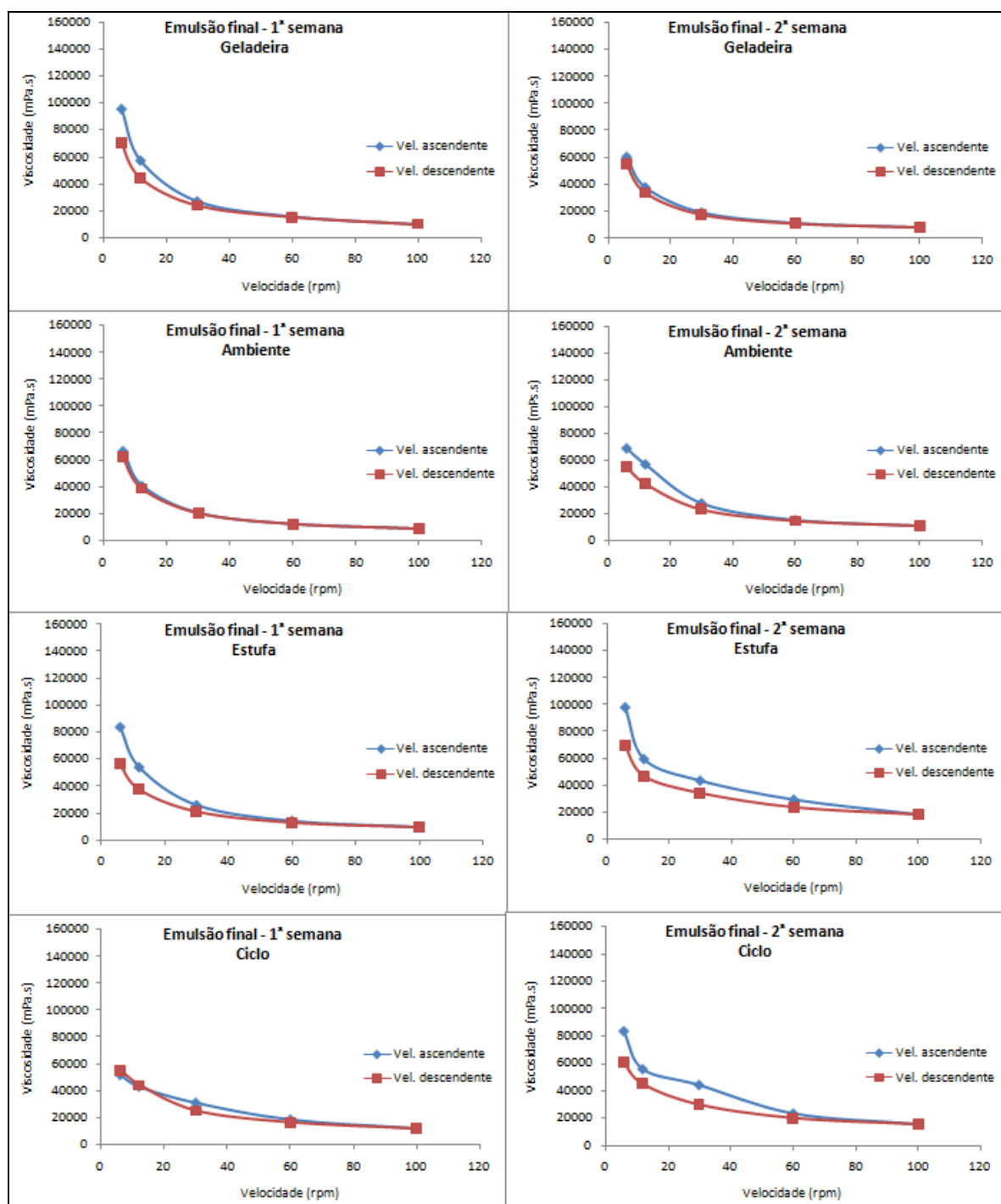


FIGURA 5. Reogramas das amostras de emulsão final após uma semana de submissão a diferentes condições de temperatura, à esquerda; e após duas semanas de submissão, à direita.



A partir da observação dos reogramas das formulações, constatou-se que todas as amostras apresentaram-se como fluidos não-newtonianos – não houve proporcionalidade entre a velocidade de cisalhamento e a viscosidade - e pseudoplásticos - a viscosidade diminuiu com o aumento da velocidade.¹⁷ O comportamento pseudoplástico é desejável em

emulsões como as de hidroquinona e ácido glicólico porque, sendo a viscosidade em fluxo menor do que a viscosidade em repouso, a emulsão pode ser espalhada com maior facilidade⁶ mesmo através de um movimento circular lento, adequado a zonas muito restritas como as manchas melânicas da face.²⁰

Evidencia-se também que, em todas as amostras, a curva obtida com valores de velocidades de rotação descendentes situa-se abaixo da curva de velocidades ascendentes, caracterizando as amostras como tixotrópicas.¹ Isso indica que, na mesma velocidade de rotação, todas as amostras apresentarão viscosidade diminuída conforme passa o tempo,¹⁷ mas que a viscosidade original será reconstituída pelo repouso.²⁰ Produtos tixotrópicos como esses tendem a ter maior vida de prateleira (shelf-life) porque em repouso, durante o armazenamento, apresentarão viscosidade constante, dificultando a separação dos constituintes da formulação.⁶

A área entre a curva de velocidades ascendentes e a curva de velocidades descendentes é denominada área de histerese e atesta instabilidade da estrutura interna da emulsão.²⁰ A amostra de emulsão final, já nas 48 horas após sua formulação, apresentava área de histerese mínima, o que indica estabilidade e sugere o fim de seu período de maturação.²⁰ Com o passar do tempo, são percebidas pequenas variações na estabilidade das amostras – tanto de emulsão base quanto de emulsão final – mantidas na geladeira e em temperatura ambiente. Já as amostras mantidas em estufa e em ciclos alternados de temperatura apresentaram maior área de histerese, provavelmente devido à degradação de compostos da emulsão pelo calor, com consequente diminuição da sua estabilidade.¹⁷

Características organolépticas

A TABELA 4 e a TABELA 5 apresentam as características organolépticas verificadas nas amostras de emulsão base e de emulsão final, respectivamente. Constatou-se que, tanto para a emulsão base quanto para a emulsão final, a submissão à temperaturas elevadas (estufa e ciclo alternado) implicou diminuição do brilho e alteração significativa da cor das formulações. Na amostra de emulsão final a alteração da cor foi mais acentuada, fato atribuído à oxidação da hidroquinona em seus metabólitos: semiquinona e quinona.²⁰ Para assegurar melhor resultado terapêutico, a oxidação da hidroquinona só deve ocorrer depois de sua aplicação na pele, o que justifica a necessidade de adicionar um antioxidante mais eficiente à formulação.¹⁹

Para esse fim, sugere-se o uso do metabissulfito de sódio que, segundo Tagliari *et al.*¹⁰, é o antioxidante que apresenta melhores características de compatibilidade e estabilidade térmica em formulações de hidroquinona e, ainda, apresenta a vantagem de não ser corado após a oxidação.²⁰

TABELA 4. Características organolépticas das amostras de emulsão base, 48 horas após a sua fabricação; após uma semana e após duas semanas de submissão às condições-teste.

EMULSÃO BASE		Cor	Odor	Brilho	Opacidade
48h após preparo	Geladeira	branca	característico	brilhante	opaca
	Ambiente	branca	característico	brilhante	opaca
	Estufa	branca	característico	brilhante	opaca
	Ciclo	branca	característico	brilhante	opaca
Primeira semana	Geladeira	branca	característico	brilhante	opaca
	Ambiente	branca	característico	brilhante	opaca
	Estufa	branco amarelada	característico	brilhante	opaca
	Ciclo	branco amarelada	característico	brilhante	opaca
Segunda semana	Geladeira	branco amarelada	característico	brilhante	opaca
	Ambiente	branco amarelada	característico	brilhante	opaca
	Estufa	branco amarelada	característico	fosca	opaca
	Ciclo	branco amarelada	característico	fosca	opaca

TABELA 5. Características organolépticas das amostras de emulsão final, 48 horas após a sua fabricação; após uma semana e após duas semanas de submissão às condições-teste.

EMULSÃO FINAL		Cor	Odor	Brilho	Opacidade
48h após preparo	Geladeira	branca	característico	brilhante	opaca
	Ambiente	branca	característico	brilhante	opaca
	Estufa	branca	característico	brilhante	opaca
	Ciclo	branca	característico	brilhante	opaca
Primeira semana	Geladeira	branca	característico	brilhante	opaca
	Ambiente	branco amarelada	característico	brilhante	opaca
	Estufa	amarelada	característico	brilhante	opaca
	Ciclo	amarelada	característico	brilhante	opaca
Segunda semana	Geladeira	amarelada	característico	brilhante	opaca
	Ambiente	amarelada	característico	brilhante	opaca
	Estufa	rósea	característico	fosca	opaca
	Ciclo	rósea	característico	fosca	opaca

CONCLUSÃO

Conforme os dados apresentados, conclui-se que é obtida maior estabilidade físico-química de uma formulação com ácido glicólico 5% e hidroquinona 2% se os ativos forem veiculados em uma emulsão base aniônica e conservados em temperaturas baixas, ao redor de 4°C. Verifica-se, também, que a fórmula de emulsão base aniônica utilizada neste estudo apresenta carência de sistemas tamponante e antioxidante eficazes, o que deverá ser corrigido em estudos posteriores para avaliação da vida útil do produto final.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AR Gennaro. *Remington : a ciência e a prática da farmácia*, 20^a. edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004, 759-763
2. JLV Jato. *Tecnología farmacêutica*, 1^a. edição, volume 2, Sintesis, Madrid, 2001, 260-314
3. LVN Prista. *Tecnologia farmacêutica*, 1^a. edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2003, 597-662.
4. SMW Zanin, MD Miguel, M Chimelli, AC Dalmaz. Parâmetro físicos no estudo da estabilidade das emulsões, *Visão Acadêmica*, **2**(2):47-58, 2001
5. LFP D'Leon. Estudo de estabilidade de produtos cosméticos, *Cosm & Toil*, **13**(4):54-62, 2001
6. VC Castelli, CC Mendonça, MAL Campos, M Ferrari, SRP Machado. Desenvolvimento e estudo de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo cetoconazol 2%, *Acta Sci Health Sci*, **30**(2):121-128, 2008
7. MA Nicoletti, EP Costa, KZ Cosme. Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões, *Rev Saúde* **3**(1):16-22, 2009
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopéia Brasileira*, 5^a. edição, volume 2, Anvisa, Brasília, 2010, 1036-1037
9. D Montagner, APZ Frasson. Avaliação da estabilidade de cremes contendo hidroquinona a 2% após longo período de armazenamento por meio do teor e características físicas, *Revista Rx*, **1**:35-39, 2007
10. MP Tagliari, HK Stulzer, RG Kelmann, G Kuminek, MAS Silva. Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona, *Cosm & Toil*, **20**:50-53, 2008
11. P Nardin, SS Guterres. Alfa-hidróxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas, *Cad Farm*, **15**(1):07-14, 1999
12. HA Hofmeister, C Miki, LR Nunes, G Cotta-Pereira, RD Azulay. Ácido glicólico no fotoenvelhecimento cutâneo, *An Bras Dermatol*, **71**(1): 07-11, 1996
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de estabilidade de produtos cosméticos*, 1^a. edição, Anvisa, 2004, 17-37

14. The United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 1995, 867
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos*, 2^a. edição, Anvisa, Brasília, 2008, 64
16. EC Silva. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações contendo arbutina, associada ou não ao ácido glicólico (tese). São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual, São Paulo, 1998
17. L Lachman, H Lieberman, J Kanig. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*, 1^a edição, volume 2, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2001, 894-904
18. M Friedrich, FT Primo, JAB Funck, LV Laporta, MP Alves, CF Bittencourt, ALV Escarrone. Avaliação da Estabilidade Físico-Química de Creme Não Iônico Inscrito no Formulário Nacional, *Lat. Am. J. Pharm*, **26** (4): 558-62, 2007
19. CAD Fuentes. Estudio de la influencia del ácido glicólico al 10% e hidroquinona al 4% sobre la estabilidad física de una emulsión O/W no iônica (tese). Valdivia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, 2004
20. MTPM Vasconcelos. Estudo e desenvolvimento de um manipulado com hidroquinona (tese). Porto, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, 2008
21. EJ Van Scott, RJ Yu. Biodisponibilidade de alfa-hidroxiácidos em formulações tópicas, *Cosméticos On Line*, **104**: 38-44, 1997
22. M Chang, C Chang. Simultaneous HPLC determination of hydrophilic whitening agents in cosmetics products, *J. Pharm. Biomed. Anal*, **33**: 617-626, 2003